

CLINICA DEL CANCER DE PANCREAS

DESILUSION Y DESAFIO

El epígrafe que se utiliza a manera de título expresa la reflexión que resulta cuando se analizan las magras estadísticas de sobrevida obtenidas, ya que aun en los mejores centros no sobrepasa el 4 % a los cinco años del diagnóstico. Tal circunstancia se constituye en un abierto desafío que nos debe impulsar a trabajar, a aguzar nuestros sentidos y a investigar incansablemente, buscando caminos para revertirla.

Haremos una reseña de las últimas investigaciones sobre diagnóstico temprano en base a la más moderna metodología, daremos pautas de tratamiento e indicaremos cuáles son los caminos más promisorios hacia los cuales se está dirigiendo la investigación médica en la patología que nos ocupa.

1. EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

El cáncer de páncreas ha incrementado notablemente su frecuencia de aparición, sin que hasta el momento se haya encontrado explicación a este fenómeno, llegando a ocupar el cuarto lugar como causa de mortalidad por neoplasia. Solamente es superado por las de pulmón, colon y mama, en ese orden. Es clásica su mayor incidencia sobre la séptima y octava década de la vida, como así también su prevalencia en el sexo masculino.

Cabe mencionar que la alta mortalidad que implica esta patología radica indiscutiblemente en su diagnóstico tardío, originado en la ambigüedad de sus síntomas iniciales, ya que cuando presenta manifestaciones claramente sugestivas de su presencia, nos encontramos ante un tumor avanzado, y la mayor parte de las veces irresecable.

Dentro de los factores de riesgo vinculado claramente con la aparición de cáncer de páncreas se encuentran el alcohol —está probada la relación alcohol-pancreatitis crónica-neoplasia de páncreas—, el tabaco, la diabetes y ciertas ocupaciones vinculadas con la presencia de los hidrocarburos benzidina y beta-naftalina, vg.: químicos, trabajadores metalúrgicos, del coke y del gas.

2. ANATOMIA PATOLOGICA

Se tomará como prototipo al adenocarcinoma ductal que constituye el 75 % de todas las neoplasias no endocrinas del páncreas.

Ocurre en los pacientes de más edad —entre séptima y octava década—, predominantemente en hombres; se localiza en la cabeza del páncreas en el 66 % de los casos. En el momento de su diagnóstico, sólo el 14 % se encuentra en estadio I —confinado a la glándula—, 21 % en estadio II —invasión regional linfática— y, en estadio III —con metástasis a distancia—, el 65 % restante. La tasa de sobrevida a cinco años luego de su extirpación quirúrgica completa es del 6 %.

3. CLASIFICACION

Se tabulará clasificación y frecuencia relativa extraída del estudio sobre 508 casos realizados en el Departamento de Patología del Sloan-Kettering Cancer Center del Memorial Hospital de Nueva York.

Cáncer de páncreas (no endocrino), originado en las células ductales

Adenocarcinoma ductal	380 (75 %)
Carcinoma células gigantes	22 (4 %)
Carcinoma adenoescamoso	18 (4 %)
Microadenocarcinoma	16 (3 %)
Carcinoma mucoso	9 (2 %)

Cistoadenocarcinoma mucoso, originado en las células acinares

Adenocarcinoma de las células acinares	6 (1 %)
Histogénesis incierta	—
Pancreaticoblastoma	1
Quístico papilar	1
Mixto	1
Sin clasificar	51 (10 %)
Total	508 (100 %)

4. CUADRO CLINICO

Cuando la neoplasia de páncreas se manifiesta con su signo-sintomatología clásica conformada por dolor abdominal fijo e intenso irradiado al dorso, adelgazamiento marcado con o sin ictericia obstructiva, poco es lo que la medicina puede hacer por el enfermo, ya que la gran mayoría de las veces se trata de un cáncer avanzado e inoperable. La sobrevida en estos casos no excede de 6 meses. En consecuencia, enfatizaremos

* Profesor adjunto de la Cátedra de Medicina Interna "B" de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata

** Ayudante diplomado. Docente autorizado de la Cátedra de Medicina Interna "B" de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata

aquellas actitudes médicas y procedimientos técnicos dirigidos a una detección más oportuna del tumor.

5. DIAGNOSTICO

La oportunidad de realizar una terapéutica razonablemente efectiva del cáncer de páncreas radica en su *diagnóstico temprano* iniciando un estudio exhaustivo ante la aparición de síntomas mínimos. Con tal motivo se han enunciado los CRITERIOS DE SOSPECHA DE CANCER DE PANCREAS, categorizados en mayores y menores. La sola aparición de un criterio mayor o de dos menores *en ausencia de otra patología que los justifique* autoriza a iniciar un estudio programado para su detección, el que si es necesario debe llegar a la laparotomía exploradora.

5.1. Criterios mayores

- 5.1.1. Ictericia obstructiva.
- 5.1.2. Dolor abdominal superior sin explicación.
- 5.1.3. Dolor lumbar sin explicación.
- 5.1.4. Pérdida de más del 10 % del peso.

5.2. Criterios menores

- 5.2.1. Dispepsia inexplicable.
- 5.2.2. Pérdida de peso inexplicable (más de 5 %).
- 5.2.3. Comienzo brusco de diabetes sin historia familiar.
- 5.2.4. Tromboflebitis sin explicación.
- 5.2.5. Esteatorrea sin explicación.

6. PLAN DE ESTUDIO

Los planes que se enunciarán a continuación podrán parecer agresivos o injustificadamente complejos, pero debe quedar claro que no existe otra alternativa actual para diagnosticar una neoplasia de páncreas en un período aún oportuno.

Debido a la complejidad y al costo de los estudios necesarios, y a los efectos de realizar un empleo racional de los mismos, son diseñados dos esquemas diagnósticos alternativos:

6.1. Esquema I: Con uno o más criterios mayores.

- 6.1.1. Sin ictericia.
- 6.1.2. Con ictericia.

6.1.1. Sin ictericia.

6.1.1.1. Estudio seriado esófago-gastro-duodenal

Debe realizarse a los efectos de descartar patología digestiva superior que pudiera semejar un cáncer de páncreas.

Es necesario consignar que los signos radiológicos de éste denotan un tumor avanzado y la mayor parte de las veces irresecable; no obstante, haremos breve revista de los mismos:

- Infiltración de la pared gástrica posterior (Rx de perfil).
- Aumento del espacio retrogástrico mayor que el ancho de un cuerpo vertebral (decúbito dorsal).

- Desplazamiento y/o infiltración del antro.
- Apertura del marco duodenal. Con el objeto de incrementar la información obtenida del análisis del mismo se ha descrito una variante denominada duodenografía hipotónica en la que se suministra un antiespasmódico para relajar duodeno y permitirle adaptarse con más facilidad al páncreas; se debe además instilar contraste y aire con una sonda colocada en primera porción a los efectos de sortear el píloro y darle el doble contraste que deseamos. En esta Rx debe prestarle especial atención a las imágenes infiltrativas del borde medial de la segunda porción, manifestadas por un esmerilado total o parcial de la superficie mucosa, como así también a las variaciones del calibre del tubo.

Cabe consignar que un paciente puede concomitantemente tener una úlcera de duodeno y un cáncer de páncreas, es decir que se deberá evaluar individualmente la posibilidad de continuar o no con el estudio ante una radiología positiva.

6.1.1.2. Ecotomografía

En caso de no obtenerse información del estudio gastroduodenal se debe realizar una ecotomografía hepato-bilio-pancreática, prestando atención especialmente a masas intrahepáticas, dilataciones del árbol biliar y agrandamiento o infiltración del páncreas.

6.1.1.3. Angiografía pancreática superselectiva

Cuando el estudio anterior resulte positivo se realiza acto seguido angiografía, la que nos brindará datos sobre extensión del tumor y, consecuentemente, criterio de resecabilidad.

6.1.1.4. Biopsia pancreática percutánea con aguja fina

La verificación angiográfica de extensión extra-pancreática del tumor lo hace inoperable. Sin embargo, se podrá realizar una biopsia percutánea con aguja fina guiada por ecotomografía, a los efectos de obtener información histológica que nos permita planear quimio o radioterapia, sobre todo si se tratara de un linfoma, el que resulta notablemente sensible al tratamiento radiante o químico.

6.1.1.5. Cirugía

Si angiográficamente resulta resecable, deberá indicarse laparotomía y duodenopancreactomía total. Si quirúrgicamente resultara irresecable, deberá realizarse biopsia transduodenal con aguja para obtener información que permita planear tratamiento quimio o radioterapéutico. La biopsia transduodenal tiene la ventaja de drenar al tubo digestivo, y no a la cavidad peritoneal la secreción pancreática que podría generar, de otro modo, fístula.

6.1.1.6. Tomografía axial computarizada

La tomografía axial computarizada debe realizarse cuando la ecotomografía pancreática no resulte concluyente. De resultar positiva, debe sucederse de angiografía, como en casos anteriores.

6.1.1.7. *Canulación endoscópica retrógrada del conducto de Wirsung*

La canulación endoscópica debe realizarse cuando la tomografía axial computarizada resulte negativa. A través de la misma se podrán obtener muestras de la secreción pancreática, en la que se realizarán dosajes de bicarbonato, ACE y citología; se completará con inyección de sustancia de contraste y pancreatografía posterior. Si se obtiene información indicando neoplasia, continuará el estudio a partir de 6.1.1.3.

6.1.1.8. *Laparotomía exploradora*

Cuando a través de todos los estudios anteriores no se pueda demostrar una neoplasia de páncreas, y *sigua existiendo sospecha clínica concreta* de su presencia, se estará autorizado a realizar una laparotomía exploradora.

6.1.2. **Con ictericia.**

6.1.2.1. *Ecotomografía*

Debe realizarse una ecotomografía hepato-bilio-pancreática, con el objeto de verificar la dilatación de la vía biliar y obtener información sobre la anatomía pancreática.

6.1.2.2. *Colangiografía transparietohepática*

Al confirmarse la vía biliar dilatada se debe practicar esta técnica con aguja fina; en caso de hallarse obstrucción baja de tipo infiltrativo, se continúa con angiografía.

6.1.2.3. *Canulación endoscópica retrógrada*

Cuando la interpretación de la colangiografía ofreciera dudas, debe definirse con la canulación endoscópica retrógrada del conducto de Wirsung y/o colédoco con extracción de muestras para citología e inyección de sustancia de contraste y radiología posterior; al confirmarse obstrucción neoplásica se realiza angiografía.

6.1.2.4. *Laparotomía exploradora*

En caso de no haberse podido llegar a un diagnóstico certero a través de todos los estudios realizados, se debe indicar laparotomía exploradora, con el objeto de aclarar la etiología de la ictericia y proponer eventual solución quirúrgica.

6.2. **Esquema II:** con dos o más criterios menores.

6.2.1. *Estudio seriado esófago-gastro-duodenal y colecistografía*

Deben realizarse con el objeto de excluir patología benigna capaz de originar los síntomas que nos hacen sospechar la presencia de una neoplasia de páncreas.

6.2.2. *Ecotomografía*

Cuando el estudio ecográfico denotara presencia de infiltración pancreática se debe realizar inmediatamente angiografía superselectiva para estandarizar y decidir criterios de operabilidad.

6.2.3. *Tomografía axial computarizada*

Se debe realizar tomografía axial computarizada cuando la ecografía resulte normal o dudosa; si

tomográficamente se visualiza compromiso pancreático de tipo tumoral, se procede indicando el estudio angiográfico superselectivo de páncreas. En caso que la ecotomografía y la tomografía axial computarizada no ofrezcan datos concretos sobre participación pancreática, se establecerá un plazo de espera de 30 días al cabo del cual, si persisten los síntomas sin precisarse otro diagnóstico, deberán repetirse y proceder en consecuencia.

7. **RESEÑA CRITICA SOBRE LA EFECTIVIDAD DE LAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS EN NUESTRO MEDIO**

7.1. **Seriografía gastroduodenal**

Los signos radiológicos del cáncer de páncreas son considerados actualmente tardíos y generalmente son ocasionados por neoplasias en períodos inoperables.

7.2. **Ecotomografía**

Es considerada universalmente el estudio de elección para investigar neoplasias de páncreas. Sus ventajas radican en la definición de masas intrapancreáticas que no trascienden los límites anatómicos de la glándula, su bajo costo, la carencia de riesgos por radiación para el paciente. Sus desventajas están constituidas por la dificultad de interpretación del estudio que hace necesario la competencia de personal muy bien entrenado en el método y con experiencia específica en el tema. En nuestro medio el método se encuentra en pleno desarrollo, no habiéndose llegado hasta el momento a igualar los índices de especificidad y sensibilidad aportados por publicaciones extranjeras.

7.3. **Tomografía axial computarizada**

Brinda imágenes más concretas sobre la estructura pancreática, lo que simplifica su interpretación, no necesiándose personal tan entrenado. Tiene como desventaja su alto costo, la absorción de radiaciones por parte del enfermo, la mayor dificultad para evidenciar masas que no trascienden los límites anatómicos del páncreas y algunos falsos positivos constituidos fundamentalmente por alteraciones en la estructura vascular de la glándula. En nuestro medio actualmente supera los resultados de la ecografía.

7.4. **Canulación endoscópica retrógrada del conducto de Wirsung. Pancreatografía**

Es el método más exacto para estudiar una neoplasia de páncreas. Es poco cruento, y el único en condiciones de diferenciar entre un nódulo de pancreatitis crónica y una neoplasia de páncreas, obteniendo células atípicas de la secreción pancreática. El estudio de la concentración CO_2 , HNa, de C.E.A. y células en la secreción pancreática, por una parte, y de la inyección de sustancias de contraste, por otras, llevan la sensibilidad del método, en centros con experiencia, a más del 95 %. Si se observa una técnica rigurosa se puede disminuir el riesgo de la pancreatitis. El Centro de Gastroenterología de la Universidad de Michigan, en la segunda serie de 150 estudios, registra una sola complicación inflamatoria.

El método en nuestro medio se encuentra en vías de desarrollo; creemos que debe alentarse su realización, haciendo la salvedad de que debe llevarse a cabo —exclusivamente— en centros con la complejidad y la concentración de enfermos suficiente como para realizar un entrenamiento intensivo.

7.5. Angiografía pancreática superselectiva

En manos experimentadas brinda una excelente información confirmatoria de la existencia de una neoplasia de páncreas como así también de su extensión, y consecuentemente de su criterio de operabilidad. El método en nuestro medio ha logrado un considerable desarrollo y exactitud.

Entre los años 1975/79 se realizó un estudio cooperativo para detección precoz del cáncer de páncreas entre la Universidad de Chicago, la Clínica Mayo y el Sloan Kettering Memorial Institute, coordinados por el Instituto Nacional del Cáncer de los EE. UU. En el mismo se incluyeron enfermos portadores de un criterio mayor de sospecha o de dos menores. A todos ellos, independientemente de los resultados, se les practicó laparotomía exploradora si no existían contraindicaciones formales.

Estudios de rutina

El plan de estudio formalizado fue el siguiente:

- Hemograma, urea, glucemia.
- Sangre oculta en materia fecal.
- Test de función hepática y renal.
- Estudio seriado esófago-gastro-duodenal.
- Estudio seriado de colon por enema.
- Rectosigmoidoscopia.
- Estudio radiológico de tránsito de delgado.
- Urograma excretor.
- Telerradiografía de tórax.
- Electrocardiograma.

Investigaciones especiales

- Sondeo duodenal con estimulación de CCK dosando concentración de bicarbonato, antígeno carcinoembrionario y realizando estudio citológico.
- Ecotomografía pancreática.
- Centellograma con seleniometionina.
- Tomografía axial computarizada.
- Arteriografía superselectiva.
- Canulación endoscópica retrógrada y pancreatografía.
- Obtención de muestras de sangre periférica y de la vena porta durante la laparotomía, dosando: gastrina, calcitonina, paratormona, gonadotropina coriónica, insulina, glucagón, ribonucleasa, antígeno carcinoembrionario, antígeno oncofetal pancreático.
- Curva de tolerancia a la glucosa por vía oral de 5 horas.

Se estudiaron 186 pacientes y se realizaron 146 laparotomías. Los resultados fueron los siguientes:

Cáncer de páncreas	73 pacientes
Otros cánceres	31 pacientes
Pancreatitis crónica	24 pacientes
Otras enfermedades benignas	58 pacientes

El 38 % de los cánceres de páncreas diagnosticados fueron resecables, con lo que la *tasa de resección se triplicó* en relación con anteriores estadísticas (12 %).

La sobrevida media luego de la resección sobrepasó el doble de lo logrado hasta el momento del estudio, pasando de 11 a 24 meses.

8. PAPEL DE LOS MARCADORES: PRESENTE Y FUTURO

8.1. Definición

Se denomina marcador a toda sustancia que producida por una neoplasia pueda, al detectarse en sangre, evidenciar su presencia aun antes de que ésta dé otros signos clínicos.

A pesar de haber mejorado parcialmente el manejo del cáncer de páncreas a través de un cuidadoso "staging", una cirugía radical y más segura y una quimioterapia promisoriosa, no se ha prolongado sensiblemente la sobrevida luego de realizado el diagnóstico. En las mejores estadísticas al año de operados sólo vive el 20 %; esto tiene una clara explicación: la aparición tardía de los síntomas.

Es entonces donde los marcadores tumorales, usados en catastros sobre poblaciones de alto riesgo, adquirirían inusitada importancia en la detección temprana de tal letal enfermedad. Pueden también ser utilizados en el control posquirúrgico de recidiva o de metástasis y/o de la efectividad del tratamiento quimioterápico y radiante.

Para que un marcador sea útil en un catastro debe tener un alto grado de especificidad (no arrojar falsos positivos) y una razonable sensibilidad (sin falsos negativos); tales exigencias no son cumplidas por marcador alguno en la actualidad y es hacia su búsqueda donde se están dirigiendo la mayor parte de las investigaciones modernas. Momentáneamente sólo se los usa como control de recidivas.

8.2. Antígeno carcinoembrionario

Se lo ha detectado elevado en el 95 % de las neoplasias de páncreas, pero lamentablemente también en el 50 % de las ictericias benignas, como así también en ciertas cirrosis y otras neoplasias. Esta baja especificidad lo descarta para el uso en catastro, pero su sensibilidad lo hace útil en el control de las recidivas. Últimas investigaciones no confirman las esperanzas cifradas en un principio.

8.3. Antígeno oncofetal pancreático

En la búsqueda de un marcador específico de cáncer de páncreas, Banno y colaboradores informaron la presencia de un antígeno circulante en 36 de 37 pacientes con dicha patología, y su ne-

gatividad en otros 38 controles sanos. Posteriormente, en estudios necrópsicos se demostró la presencia de ese material en páncreas fetales y neoplásicos, pero nunca en tejido pancreático normal de adulto.

Faltan en la actualidad más trabajos confirmatorios.

8.4. Proteína oncofetal pancreática

Similares perspectivas que el antígeno oncofetal, aunque actualmente sólo se encuentra bajo plan de experimentación en animales.

8.5. Enzimas

En la recolección de jugo pancreático ante el estímulo continuo de CCK se nota una disminución marcada en la concentración de lipasa en el 93 % de los cánceres contra el 5 % de los no neoplásicos.

De todo lo expuesto se desprende que no existe en la actualidad un marcador que llene todos los requisitos deseables, pero que posiblemente sea la forma futura de detección temprana del cáncer de páncreas.

9. TRATAMIENTO

9.1. Cirugía

La intervención que debe realizarse es la duodenopancrectomía total, aun cuando sea su localización en un sector de la glándula, por su posible diseminación interna y/u origen multicéntrico, siempre y cuando no presente diseminación linfática regional ni metástasis hepáticas, en cuyo caso deberá realizarse una coledocoyunoanastomosis terminolateral (By pass).

Pese a la concepción quirúrgica anteriormente descrita, el Prof. Dr. José María Mainetti propicia una nueva respuesta terapéutica enunciada por Joseph Fortner en 1973, quien describe una técnica que denominó pancreatetectomía regional con la que elevó las tasas de reseabilidad del 13 al 40 % y la sobrevida a un año del 36 al 62 %, sin modificar la morbimortalidad quirúrgica. La mencionada técnica consiste, a grandes rasgos, en la resección del páncreas en un block con el tejido celular adyacente, y el mesocolon transverso; los ganglios linfáticos regionales y los vasos correspondientes. En la tipo I se reseca parte de la porta, la que se repara sin injerto, y en la tipo II (para neoplasias más avanzadas) se reseca arteria hepática y/o mesentérica superior.

Si al realizar una laparotomía se diagnostica cáncer de páncreas y por su extensión se considera

irresecable, siempre se debe realizar una biopsia por congelación (cuyos detalles fueron explicados más adelante), para descartar un linfoma que posee alto grado de sensibilidad a la terapia radiante; en caso de obtenerse una congelación positiva deben instilarse clips metálicos que dé guía al radioterapeuta.

9.2. Quimioterapia

Aun cuando se haya realizado cirugía "curativa", la sobrevida de 5 años es del 5 % de los enfermos, hecho que demanda impostergablemente alguna forma de tratamiento posoperatorio, aun para los pacientes en que la cirugía haya sido considerada definitiva.

El mal estado general de los pacientes en el momento del diagnóstico de certeza hizo clásicamente inoperante y peligrosa la quimioterapia, motivo por el cual no existen estadísticas importantes al respecto. Modernamente, al haber aumentado las posibilidades de diagnóstico temprano se han puesto a prueba algunos esquemas terapéuticos simples o combinados con radioterapia.

Vincent T. Lombardi, del Cancer Research Center, en cooperación con el Mid. Atlantic Neutron Therapy Association, ha desarrollado un esquema que incluye 5 FU a la dosis de 375 mg/m² más radioterapia con acelerador lineal, duplicando la sobrevida del 50 % de los pacientes tratados.

Durante el año 1979 se ha desarrollado un esquema terapéutico conformado por estreptozotocina, mitomicina y 5 FU, que ha mejorado aun la respuesta.

9.3. Radioterapia

Se ha descartado la clásica idea de la radiorresistencia del cáncer de páncreas y todas las modalidades de tratamiento radiante solo o en combinación con quimioterapia están en estudio.

Telecobaltoterapia, implantación Ir. radiactivo, acelerador de neutrones se están utilizando con claros progresos. Este último parece ser el que ofrece mayores ventajas ya que no se requiere O₂ para ser efectivo y en consecuencia es muy apropiado para las masas tumorales con centros anóxicos.

En resumen, el tumor de páncreas reclama aún hoy para sí el abominable y estremecedor significado de la palabra cáncer, muy superado ya en otros órganos o sistemas.

De ahí el sentido del epígrafe: desilusión hasta el presente; desafío para lo que vendrá.

BIBLIOGRAFIA

BARKIN, J., y col.: Computerized tomography, diagnostic ultrasound and radionuclide scanning. Comparison of efficacy in diagnosis of pancreatic carcinoma. *J. Amer. Med. Assoc.*, 238:2040-2042, 1977.

BERNARDE, M. A.; WEISS, W.: A cohort analysis of pancreatic cancer. 1939-1969. *Cancer*, 39:1260-1263, 1977.

BROOKS, F.: Where is pancreatic research going. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 54, Nros. 7-8, 475, julio-agosto 1979.

CUBILLA, A. L., y col.: Classification of pancreatic nonendocrine cancer. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 54, Nros. 7-8, 449, julio-agosto 1979.

DEMAGNO, E. P., y col.: A prospective comparison of current diagnostic tests for pancreatic-cancer. *New Eng. J. of Med.*, 14, 737-742, 1977.

FRAUMINI, J. F. Jr.: Cancers of the pancreas and biliary tract: Epidemiologic considerations. *Cancer Research*, 35:3437-3446, 1975.

HALL, T. J., y col.: Prospective evaluation of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of periampullary cancer. *Annals of Surgery*, 187:313-317, 1978.

HALL, T. J.; COOPER, M.; HUGHES, R. G., y col.: Pancreatic cancer screening - Analysis of the problem and the role of radionuclide imaging. *Amer. J. of Surgery*, 134:544-548, 1977.

- KAWANISHI, W.; POLLARD, D.: Cáncer de Páncreas: Endoscopic Evaluation. *Seminars in Oncology*, vol. 6, Nº 3, 309, set. 1979.
- LEVIN, D. L.; CONNELLY, R. R.: Cancer of the pancreas. Available epidemiologic information and its implications. *Cancer*, 37:1231-1236, 1973.
- MACKIE, C. R.; COOPER, J., y col.: Prospective evaluation of gray scale ultrasonography in the diagnosis of pancreas cancer. *Amer. J. of Surgery*, 136:575-581, 1978.
- MACKIE, C. R.: Ultrasonography and tumor associate antigens: The concept of combining non invasive testa in the screening for-pancreatic cancer. *Archives of Surgery*, 1979.
- MAINETTI, J. M.: Surgery of Pancreatic Cancer. *Advances in medical oncology, research and education*, vol. 9, *Digestive Cancer*, Nueva York, 1979.
- MALAGELADA, J. R.: Pancreatic Cancer: An overview of epidemiology, clinical presentation and diagnosis. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 54, Nros. 7-8, 459, julio-agosto 1979.
- MILLER, J. R.; BOAGGENSTOSS, A. H.; CONFORT, M. W.: Carcinoma of the pancreas. Effect of histological type and grade of malignancy on its behaviour. *Cancer*, 4:233-241, 1951.
- MOOSA, A. R.; LEWIS, M. H.: Surgical treatment of pancreatic cancer. *Mayo Clinic Proceedings*, 1979.
- RACHIN MOOSA, y col.: Surgical treatment of pancreatic cancer. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 54, Nros. 7-8, 468, julio-agosto 1979.
- ROBBINS, ALAN H., y col.: Newer imaging techniques for the diagnosis of pancreatic cancer, *Seminars in Oncology*, vol. 6, Nº 3, 322, set. 1979.
- ROSCH, J., y col.: Radiologic Diagnosis of Pancreatic Cancer. *Seminars in Oncology*, vol. 6, Nº 3, set. 1979.
- SMITH, E. H., y col.: Percutaneous aspiration biopsy of the pancreas under ultrasonic guidance. *New Engl. J. of Med.*, 292:825-828, 1975.